INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº81

BUSCA REALIZADA EM 28 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 18 ARTIGOS E 3 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA BCG

ARTIGO DE OPINIÃO \ ITÁLIA

Nesse artigo, os autores criticam o estudo de Macedo *et al.*, sobre o uso da vacina BCG na proteção contra a COVID-19. Os autores concordam com Macedo *et al.*, em que a vacina pode contribuir para polarizar uma reação imunológica de padrão Th1 e exercer um papel protetor contra vírus SARS-CoV-2, no entanto discordam em outros pontos. A temperatura poderia explicar cenários adversos nos países estudados por Macedo *et al.*, os quais enfrentaram a pandemia durante o inverno. Além disso, as políticas públicas de enfrentamento da COVID-19 são diferentes em cada país, o que pode interferir na associação entre a cobertura vacinal de BCG e a COVID-19. Outro fator apontado pelos autores é a idade média dos países sem vacinação por BCG. Nesses países, a população é mais idosa, e a idade é um fator de risco para agravamento da infecção por SARS-CoV-2. Os autores concluem que as evidências até agora apresentadas são frágeis e sugerem estudos mais focados para confirmar a proteção da vacina BCG contra a COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 5 de 6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante a respeito da proteção indireta da vacina BCG contra a COVID-19. Os comentários dos autores foram bem detalhados e referenciados. No entanto, não fica claro se os autores tem ampla experiência no assunto.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 25 vacinas em fase clínica e 139 em fase pré-clínica, 164 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca, a Inativada da chinesa SINOVAC, a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; e a mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; Vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; Vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; Vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; 3 LNP-mRNAs

do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; Vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; Vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Curevac; vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; Vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.; e por fim, a vacina S-2P protein + CpG 1018 da Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ITÁLIA*

O objetivo desta revisão foi descrever e resumir as evidências disponíveis sobre o uso do tocilizumabe no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 e identificar os ensaios clínicos em andamento. Os autores buscaram informações sobre o uso do tocilizumabe no tratamento da COVID-19, pneumonia viral e/ou sepse em qualquer população (adultos e crianças) ou modelo laboratorial com ou sem comparador. Realizou-se pesquisa nas bases MEDLINE, PubMed e EMBASE por estudos pré-clínicos e clínicos. Para manuscritos de pré-publicação, pesquisou-se nas bases biorRxiv e medRxiv. Para ensaios clínicos, buscou-se ensaios registrados no Registro de Ensaios Clínicos da China e Clinicatrial.gov. A pesquisa inicial identificou 2071 registros. Após triagem de títulos e resumos, remoção de duplicatas e avaliação das fontes adicionais, foram incluídos 31 artigos. Três artigos descreveram estudos pré-clínicos e 28 artigos descreveram estudos clínicos. Além disso, quarenta e cinco estudos clínicos em andamento foram recuperados. A justificativa hipotética para o tratamento de pacientes com tocilizumabe no contexto do COVID-19 decorre de achados indiretos. Isso inclui vários estudos pré-clínicos que descrevem um efeito benéfico em modelos celulares e murinos de sepse e influenza. Foram recuperados 13 estudos clínicos publicados e 15 estudos clínicos pré-impressão, avaliando um total de 5776 pacientes. Um estudo publicado incluiu 112 pacientes, mas apenas um em cada cinco pacientes (n = 21) recebeu tocilizumabe. Outro estudo publicado incluiu 111 pacientes entre os quais menos da metade (n = 49) foram tratados. Uma pré-publicação incluiu 547 pacientes, dos quais um terço (n = 134) foi tratado e outro incluiu 1229 pacientes, dos quais 260 receberam tocilizumabe. Sete dos 13 trabalhos publicados e seis das 15 pré-publicações não apresentaram comparador. Dez estudos estavam em moderado e cinco em sério risco de viés (ROBINS-I); treze estudos foram considerados de má qualidade (NOS). Nenhum dos estudos foi avaliado como tendo baixo risco de viés. Os autores concluem que dados pré-clínicos sugerem uma justificativa para o uso de tocilizumabe e estudos observacionais sugerem que o tratamento pode estar associado a resultados favoráveis

em comparação ao tratamento padrão em pacientes com COVID-19 grave ou crítico. No entanto, até o momento, nenhum ensaio clínico randomizado foi publicado ou disponibilizado em pré-print avaliando a eficácia ou segurança do tocilizumabe no contexto da COVID-19. As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do tocilizumabe para a COVID-19 permanecem apenas observacionais e apresentam problemas em sua metodologia.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 8 de 16 critérios foram atendidos e 3 não foram aplicáveis devido à não condução de metanálise. Foram limitações do estudo: a falta de protocolo, a ausência de explicação para os tipos de estudos incluídos, a não realização da extração em duplicata, a ausência de declaração do financiamento dos estudos individuais e o fato de não ter sido apresentada a lista de estudos excluídos com justificativa.

TOCILIZUMABE, SILTUXIMABE E SARILUM

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESPANHA*

Nessa revisão sistemática, os autores realizaram buscas em três bases de dados (Pubmed, Scopus e Web of Science) com a finalidade de encontrar artigos sobre a eficácia e segurança de medicamentos moduladores de IL-6 (tocilizumabe, siltuximabe e sarilum) no tratamento da COVID-19. Nove artigos foram incluídos no estudo: três séries de casos e seis relatos de caso. No geral, esses medicamentos exibiram um bom perfil de segurança e foram clinicamente bem tolerados pelos pacientes. No entanto, efeitos adversos como neutropenia, elevação de enzimas hepáticas e alterações lipídicas foram relatadas para tocilizumabe. Os autores reiteram que nenhum desses medicamentos devem ser administrados em situações de insuficiência renal ou de fígado. Infecções concomitantes devem ser observadas e os profissionais de saúde devem ter atenção especial em pacientes com elevação de enzimas hepáticas. Devido a falta de estudos robustos publicados com essas tecnologias, é precoce afirmar a segurança e eficácia dessas terapias no tratamento da COVID-19. Os autores citam 13 ensaios clínicos em andamento e relatam a importância da publicação desses resultados para definir o papel dos moduladores de IL-6 contra a infecção por SARS-CoV-2.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 9 de 16 critérios foram atendidos. Metanálise não foi realizada. Como limitações, destacam-se: os autores não relataram o uso de um protocolo pré-determinado, não apresentaram lista de estudos excluídos e financiadores dos artigos incluídos. Além disso, os estudos incluídos não foram avaliados quanto ao risco de viés.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA), BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (BRA) E ESTATINAS

ESTUDO DE COORTE \ BÉLGICA

O objetivo dos autores foi estudar a associação entre os medicamentos IECA, BRA e estatinas e a gravidade da COVID-19 em idosos. Trata-se de coorte retrospectiva com residentes de casas de repouso, com diagnóstico de COVID-19 com base em sinais clínicos e/ou testes de PCR. Os desfechos primários foram: (1) COVID-19 grave, ou seja, internação hospitalar de longa permanência (7 dias) ou morte em 14 dias e (2) doença assintomática. A coorte incluiu 154 residentes diagnosticados com COVID-19, com idades entre 86 ± 7 anos (DP médio), 33% eram homens, 20% usavam IECA/BRA e 20% usavam estatina. Oito residentes (5%) estavam tomando IECA/BRA e estatina. Dos 154 residentes, 41 permaneceram assintomáticos (27%) e 47% dos residentes positivos para COVID-19 testados por PCR. Trinta e sete residentes (24%) tiveram COVID-19 grave. Entre os residentes tratados com IECA ou BRA, 10 de 30 (33%) permaneceram assintomáticos versus 31 de 124 (25%) daqueles sem tratamento. Os residentes que tomavam estatinas permaneceram assintomáticos em 45% dos casos (14 de 31) versus 22% (27 de 123) daqueles que não tomavam estatinas. Avaliando a gravidade da COVID-19, 20% (6 de 30) dos residentes tratados com IECA/BRAs morreram ou foram internados por longa permanência versus 25% (31 de 124) daqueles sem esse tratamento. Os residentes que tomavam estatinas experimentaram COVID-19 grave em 19% dos casos (6 de 31) versus 25% (31 de 123) daqueles que não tomavam estatinas. Destaca-se que 6 de 8 residentes (75%) que tomaram IECA/BRA e estatina permaneceram assintomáticos, e apenas um (13%) apresentou COVID-19 grave. Embora não atinjam significância estatística, os achados da regressão logística não ajustada sugeriram um potencial efeito benéfico nos sintomas de COVID-19 entre os residentes em uso de IECA ou BRA [OR = 1,52; IC 95%: 0,62–3,50; p = 0.339], o que permaneceu após ajuste por idade, sexo, estado funcional, diabetes e hipertensão. Os autores observaram uma associação estatisticamente significante entre a ingestão de estatina e o estado assintomático (OR não ajustado = 2,91; IC 95%: 1,27–6,71; p = 0,011), o que permaneceu com ajuste para sexo, idade, estado funcional, diabetes e hipertensão. Os autores concluem que, em idosos residentes em casas de repouso, o tratamento com estatina está associado a efeitos benéficos nos sintomas clínicos da COVID-19. Ademais, sugerem que o tratamento com estatina em combinação com um IECA ou BRA está associado a resultados clínicos menos graves.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Destaca-se, como limitações, que não é possível saber se os participantes estavam livres do desfecho quando foram incluídos. O tempo de seguimento, de 14 dias, não é suficiente para que os desfechos aconteçam. Ademais, não está claro no relato se houve perda de seguimento e como seriam tratados os dados faltantes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REMDESIVIR

ESTUDO DE COORTE \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, COREIA DO SUL, BÉLGICA, HONK KONG E REINO UNIDO

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram os pacientes diagnosticados com COVID-19 tratados com remdesivir (200 mg no dia 1, seguido de 100 mg por dia nos dias 2 a 5 ou 200 mg no dia 1, seguido de 100 mg nos dias 2 a 10), em comparação com atendimento padrão. O desfecho principal foi a recuperação em 14 dias, enquanto o desfecho secundário foi a mortalidade. Nesse estudo, os autores utilizaram a ponderação pela probabilidade inversa para análise dos dados das coortes remdesivir (n = 312) e controle (n = 818). Assim, as variáveis demográficas e clínicas dos pacientes foram ajustadas de modo que não houve diferença entre os grupos. Em relação ao desfecho primário, recuperação com 14 dias, 74,4% dos pacientes na coorte de remdesivir haviam se recuperado contra 59,0% na coorte controle (OR ajustada = 2,03: IC95% 1,34–3,08, p < 0,001). Além disso, uma maior recuperação em 14 dias foi associada a idade mais jovem, sexo feminino, maior valor basal da escala ordinal (menor necessidade de oxigênio invasivo ou de alto fluxo), pacientes sem hipertensão e sem receber um agente biológico ou hidroxicloroquina (OR = 1,68: IC 95% 1,2–2,2, p = 0,002). Na avaliação do desfecho secundário, mortalidade no dia 14, 7,6% dos pacientes da coorte de remdesivir morreram contra 12,5% na coorte controle (OR ajustada = 0,38, IC 95%: 0,22–0,68, p = 0,001). Menor mortalidade foi associada a idade menor, escala ordinal basal mais alta (menor necessidade de oxigênio invasivo) e a ausência de doença cardiovascular prévia ou doença pulmonar obstrutiva crônica (OR = 0,34, IC 95% 0,19–0,62, p < 0,001). Os autores concluíram que o tratamento com remdesivir foi associado a taxas de recuperação significativamente mais altas e mortalidade mais baixa do que o tratamento padrão sem remdesivir em pacientes com COVID-19 grave.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Nesse estudo, não houve a detecção de fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Os autores destacam ainda que a comparação entre os grupos não ocorreu de maneira aleatória. Apesar da ponderação de variáveis para ajuste do tamanho amostral, alguns fatores não puderam ser ajustados. Vale ressaltar que alguns dos autores são acionistas e/ou receberam investimentos da fabricante do medicamento em questão.

RIBAVIRINA

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Trata-se de uma coorte que teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia da ribavirina no tratamento da pneumonia grave em pacientes com COVID-19. Para tal, dados clínicos de 115 pacientes com COVID-19, confirmada por laboratório (RT-PCR) foram coletados retrospectivamente. Todos os pacientes avaliados receberam cuidados de suporte e terapia antimicrobiana apropriada, com acompanhamento laboratorial e clínico regular. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 44 receberam, além da terapia de suporte, tratamento com 500 mg de ribavirina intravenosa a cada 12h (grupo de tratamento) e 71 pacientes receberam apenas

terapia de suporte (grupo controle). Os desfechos avaliados foram o tempo, em dias, para a conversão negativa do exame de RT-PCR para SARS-CoV2 e a taxa de mortalidade nos diferentes grupos. A idade média dos 115 pacientes foi de 54,9 anos (DP 15,1) e 62 (53,9%) eram homens. Os autores informaram que as características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes foram semelhantes entre os 2 grupos avaliados. Como resultados, foi informado que o tempo para conversão negativa no teste do SARS-CoV2 no grupo tratado com ribavirina foi de 12,8 ± 4,1 dias, em comparação com 14,1 ± 3,5 dias no grupo controle (p = 0,314). A taxa de mortalidade geral foi de 20,9% (24/115); 7 dos 44 pacientes (15,9%) do grupo ribavirina morreram, em comparação com 17 (23,9%) dos 71 no grupo controle (p = 0,475). Os efeitos adversos foram semelhantes entre os dois grupos. Os autores concluíram que, em pacientes com COVID-19 grave, a terapia com ribavirina não está associada a um menor tempo para conversão negativa no teste para SARS-CoV2 e não está associada a uma menor taxa de mortalidade. Os autores recomendam, por fim, que uma avaliação adicional, por meio de ensaios clínicos randomizados e controlados, seja realizada a fim de confirmar tais resultados.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. Não há informação sobre como a exposição (uso da ribavirina) foi medida, portanto não é possível avaliar se um método válido e confiável foi utilizado. Não foi informado se fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises, nem se estratégias foram utilizadas para lidar com esses possíveis fatores de confusão. Não há informação sobre o tempo de acompanhamento dos pacientes, nem sobre o tempo de tratamento com ribavirina. Os próprios autores informam que limitações metodológicas adicionais incluem o fato do estudo ser unicêntrico, retrospectivo e não randomizado, o que pode introduzir viés de seleção da amostra estudada. Alertam ainda que o tamanho da amostra foi insuficiente para se atingir 90% do poder do teste (n ideal = 1048 pacientes).

HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, TOCILIZUMABE, CORTICOSTEROIDES

ESTUDO DE COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Este estudo teve como objetivo identificar fatores associados ao recebimento de tratamentos para COVID-19 e analisar seu potencial impacto na mortalidade por todas as causas (em 30 dias) entre pacientes com câncer ativo ou prévio e infecção por SARS-CoV-2. As hipóteses foram de que a hidroxicloroquina (HCQ, hipótese primária) e outros medicamentos anti-COVID-19 plausíveis, como remdesivir (RDS), tocilizumabe (TCZ) e corticosteroides (CE) em altas doses (hipóteses secundárias), estão correlacionados com a mortalidade em pacientes com câncer diagnosticados com COVID-19. A coorte do estudo incluiu 2.186 pacientes, cuja gravidade inicial da COVID-19 foi leve em 1037 (47%), moderada em 876 (40%) e grave em 273 (12%) pacientes. Os seguintes tratamentos foram administrados, isoladamente ou em combinação, em prevalência decrescente: HCQ (n = 538, 25%),

azitromicina (AZT, *n* = 485, 22%), RDS (*n* = 124, 6%), CE em altas doses (*n* = 109, 5%), TCZ (*n* = 94, 4%) e outra terapia (*n* = 90, 4%); nenhum tratamento foi relatado para 1321 (60%) pacientes. Havia 1115 (51%) pacientes em remissão do câncer, 607 (28%) apresentavam câncer estável ou respondendo ao tratamento e 239 (11%) apresentavam câncer em progresso ativo. Dos 865 (40%) pacientes que receberam uma ou mais exposições de interesse, o tratamento mais utilizado foi a HCQ mais a AZT (*n* = 203, 23%), seguida pela HCQ (*n* = 179, 21%), AZT isolada (*n* = 160, 18%), RDS sozinho (*n* = 57, 7%), HCQ mais AZT mais CE em altas doses (*n* = 24, 3%), CE em altas doses (*n* = 18, 2 %), HCQ mais TCZ (*n* = 18, 2%) e HCQ mais AZT mais TCZ (*n* = 18, 2%). Os autores reportam que pacientes que receberam HCQ mais qualquer outra terapia tiveram um risco estatisticamente significativo de mortalidade por todas as causas em 30 dias em comparação com controles positivos em modelos pareados e não correspondentes (aOR 1,99, 95% CI 1,29–3,08; aOR incomparável 1,93, 95% CI: 1,27–2,94). O tratamento com HCQ por si só não foi associado a risco aumentado (aOR 1,03, IC 95% 0,62–1,73; aOR inigualável 0,98, IC 95%: 0,59–1,62). Em comparação com controles negativos, os resultados são semelhantes com um risco aumentado entre aqueles que receberam HCQ mais qualquer outra terapia (aOR 2,15 IC 95% 1,51–3,06; aOR sem igual 2,50, IC 95% 1,74–3,59), sem risco aumentado de HCQ sozinha. Além disso, a mortalidade associada à exposição à HCQ foi modelada, excluindo casos graves. Com essa exclusão, houve um aumento na magnitude do efeito no resultado primário para pacientes que receberam HCQ mais qualquer outra terapia versus controles positivos (aOR 2,58, IC 95%: 1,53–4,33) e controles negativos (aOR 3,86, IC 95%: 2,50–5,98). Quando a análise foi restrita a pacientes com câncer ativo, os resultados se comportaram de maneira semelhante. O RDS sozinho foi associado à diminuição da mortalidade por todas as causas em 30 dias em comparação com controles positivos (aOR 0,41, IC 95%: 0,17–0,99) e foi uma menor probabilidade de mortalidade em comparação com controles negativos, embora não seja estatisticamente significativo (aOR 0,76, IC 95%: 0,31–1,85). O tratamento com CE isoladamente foi numericamente, mas não significativamente, associado ao aumento da mortalidade por todas as causas em 30 dias versus controles negativos (aOR 2,8, 95% CI: 0,77–10,15). Quando combinado a qualquer outra terapia, foi associado a aumento da mortalidade em comparação com controles positivos e negativos, respectivamente (aOR 2,04, IC 95%: 1,19–3,49 e 3,16, IC 95% 1,80–5,54). A análise não pôde ser feita para o TCZ devido a baixo número amostral. Os autores concluem que, embora os estudos observacionais possam ser limitados por possíveis confusões não mensuradas, suas descobertas aumentam a compreensão emergente dos padrões de atendimento de pacientes com câncer e COVID-19 e apoiam a avaliação de tratamentos emergentes através de ensaios clínicos prospectivos, inclusive nesta população.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de 11 critérios foram contemplados. Trata-se de um estudo robusto que avaliou vários fatores de confusão, ainda que numa população específica (pacientes com câncer).

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA) OU INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECA) EM COMPARAÇÃO COM USUÁRIOS DE BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO DIHIDROPIRIDÍNICOS (DHPCCB)

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo teve o objetivo de avaliar o risco de hospitalização por COVID-19 e complicações graves em usuários de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), em comparação com usuários de bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos (dhpCCB). Foram incluídos pacientes com mais de 40 anos e livres de doença renal crônica (DRC) que haviam sido diagnosticados com COVID-19, entre 1 de março de 2020 e 30 de maio de 2020, e aderentes às terapias com ACEi, ARB ou dhpCCB. Dos 24.708 pacientes identificados, 7.571 eram usuários de um BRA, 8.484 de um IECA e 8.653 de um dhpCCB. O risco não ajustado de 30 dias de hospitalização para COVID-19 foi de 2,66% entre usuários de BRA, e 2,90% entre usuários de ACEi e 3,68% em usuários de dhpCCB. O risco de hospitalização entre usuários de BRA foi 17% menor em relação ao dhpCCB (RR = 0,83; 0,68–1,00), e o risco entre usuários de IECA foi 10% menor em comparação ao dhpCCB (RR = 0,90 0,76–1,07). Ao incluir pacientes com doença renal crônica nas análises, o efeito protetor do BRA (RR = 0,74; 0,62–0,88) e do ACEi (RR = 0,84; 0,71–0,99) foram mais pronunciados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*,o artigo contempla 9 dos 11 critérios listados. O estudo foi realizado com uma grande base populacional, na qual mais de 20 mil indivíduos que usam anti-hipertensivos foram avaliados. Além disso, as análises foram robustas para evitar vieses de fatores de confusão. Os achados são de grande relevância clínica, pois sugerem que os inibidores do RAAS (BRA e ACEi) não devem ser descontinuados entre pacientes com infecção por COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

O estudo teve como objetivo analisar a taxa de depuração viral do *swab* nasal de SARS-CoV-2, após 7 dias de tratamento com hidroxicloroquina (HCQ). Trata-se de um estudo observacional, no qual foram incluídos pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 (RT-PCR) e sintomas respiratórios, atendidos na policlínica IRCCS do Hospital San Martino, de 9 de março de 2020 a 29 de março de 2020. Dos 140 pacientes incluídos no estudo, apenas 97 tinham *swab* nasal disponível no 7º dia após o início do tratamento com HCQ. A idade média dos participantes era de 64,9 anos e 25% deles eram mulheres. Todos foram tratados com HCQ 400 mg duas vezes ao dia; 95 pacientes receberam tocilizumabe a 8 mg/kg (85 doses únicas, 12 duas doses) e 71 também receberam metilprednisolona

(1 mg/kg). Apenas 6 pacientes receberam azitromicina. Dados laboratoriais e clínicos, incluindo o tempo de início dos sintomas antes da administração da HCQ, foram coletados. Após 7 (± 2) dias de tratamento com HCQ, apenas 22 pacientes (23%) testaram negativo para SARS CoV-2, enquanto os 75 restantes (77%) ainda carregavam o vírus. A proporção de depuração viral em 7 dias não foi estatisticamente diferente nos pacientes que receberam ou não metilprednisolona (20% e 31%, respectivamente, $p = 0,25$). Entre os 56 pacientes que tinham um *swab* nasal disponível, dez dias após o início da HCQ, 12 eram negativos (21%) e 44 ainda positivos (79%). Dos seis pacientes tratados com azitromicina, 2 testaram negativo para SARS CoV-2 a partir do 7º dia. Além disso, na avaliação de 7 dias, foi observado que o tempo médio de internação foi maior em pessoas que eliminaram o vírus antes (15 dias, intervalo 10-31) do que nas pessoas que não o fizeram (13 dias, intervalo 6–21), $p = 0,024$. Dessa forma, os resultados sugerem que o tempo para aparecimento dos sintomas relacionados à COVID-19, e não do início do tratamento com a HCQ, é um importante fator para eliminação viral. O estudo mostrou que a exposição a altas doses de HCQ não promoveu benefícios na depuração viral.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 4 dos 11 critérios listados. Os autores não utilizaram grupo controle e não apresentaram com clareza os dados clínicos dos participantes do estudo. Eles identificaram alguns fatores de confusão, mas outros medicamentos administrados ao longo do tratamento, como tocilizumabe e imunossupressores, que podem ter influenciado nos resultados das análises, não foram considerados.

INTERFERON A-2B

RELATO DE CASO \ CHINA

Os autores apresentam o relato do caso de um bebê, sexo masculino, de 35 dias de vida, que apresentou resultado positivo para o SARS-CoV-2 após contato com duas pessoas com COVID-19 (mãe e avó). O pai e irmãos da criança não tiveram COVID-19. Antes da admissão, o bebê não apresentava febre, tosse, dispneia, apatia, rejeição ao leite, vômito, diarreia e outros sintomas. Os sinais vitais da criança permaneceram estáveis na admissão, o exame físico e a TC do tórax não mostraram anormalidades e os parâmetros sanguíneos como contagem de glóbulos brancos, hemoglobina, proteína C-reativa, creatinina alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase também não apresentavam alterações. Os padrões de alimentação do bebê foram alterados de leite materno para fórmula para amamentação, porque sua mãe era positiva para COVID-19. Seu esquema terapêutico incluiu a inalação em aerossol de interferon humano recombinante a-2b (1 milhão de unidades duas vezes ao dia) por 13 dias e terapia de suporte. No sétimo dia de internação, a criança apresentou tosse e vômito do leite. No entanto, os sintomas de tosse e vômito foram aliviados em 1 dia; assim, nenhum ajuste foi feito no tratamento. O reexame da TC do tórax e do teste de RT-PCR com *swab* de orofaringe para SARS-CoV-2 não mostrou anormalidade, mas várias reexaminações das fezes mostraram resultados positivos para o teste de SARS-CoV-2 por RT-PCR até a alta. No 17º dia de internação, o

bebê não apresentava febre ou sintomas de infecção respiratória ou do sistema digestivo, e nenhuma anormalidade era mostrada na TC do tórax. Dois *swab*s orofaríngeos consecutivos (com um dia de intervalo) apresentaram resultado negativo para SARS-CoV-2, atendendo aos critérios de alta e sendo liberado. Os autores concluem que fortalecer a triagem de vírus de crianças em famílias com parentes infectados é importante para o diagnóstico, isolamento e tratamento precoces quando os sintomas são atípicos. A infecciosidade de bebês com COVID-19 leve ou assintomático não deve ser ignorada, pois pode ser uma fonte de transmissão na comunidade.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram contemplados. Como limitação, observa-se que não foram mencionados possíveis eventos adversos do tratamento.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, COLCHICINA, VITAMINA C

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do relato de caso de uma mulher de 74 anos, admitida no hospital com histórico de febre baixa tosse seca e falta de ar, com sinais vitais normais, exceto saturação de oxigênio de 87% e roncos bilaterais na ausculta pulmonar. A radiografia de tórax revelou opacidade do espaço aéreo no lobo superior direito, com suspeita de pneumonia. Dados laboratoriais mostraram linfopenia e elevação de lactato desidrogenase, ferritina e interleucina-6. Foi iniciado tratamento com antibióticos de amplo espectro (cefepima e levofloxacina) para pneumonia, juntamente com cuidados de suporte com 2 L de oxigênio suplementar. A zaragatoa nasofaríngea retornou positiva para o SARS-CoV-2 no dia 4 de internação e iniciou-se o tratamento com hidroxicloroquina (uma dose de 400 mg seguida de 200mg 2x/dia), azitromicina (500mg IV 1x/d), sulfato de zinco (220 mg 3x/d), vitamina C (1 g V.O. 2x/d) e a antibioticoterapia foi suspensa. No dia 6, sua condição clínica piorou rapidamente, quando foi colocada em ventilação mecânica (VM), iniciada norepinefrina 0,02 mcg/kg/min para choque séptico e colchicina (0,6 mg 2x/d) para combater a tempestade de citocinas. No dia 7 (VM dia 2), ela recebeu alta dose de vitamina C (11 g por 24 h) como uma infusão intravenosa contínua. Sua condição clínica começou a melhorar lentamente e o suporte à noradrenalina foi interrompido no dia 4 da VM. Por causa de sua notável melhora clínica e radiológica, ela foi extubada para 4 L de oxigênio com uma cânula nasal no dia 10 da doença (VM dia 5). Seu estado respiratório continuou melhorando nos dias seguintes, com saturação de oxigênio de 92% no dia 16 da doença em ar ambiente, e uma radiografia torácica revelou resolução quase completa dos infiltrados. Em suma, a paciente recebeu um total de 5 dias de tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina, juntamente com 4 dias de colchicina durante a hospitalização. A infusão de altas doses de vitamina C e o sulfato de zinco por via oral foram mantidos por um total de 10 dias. Ela ainda era positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 no dia 16 da doença e recebeu alta do hospital em condição estável. Os autores atribuem a melhora à infusão I.V. de vitamina C e sugerem que estudos adicionais devem ser conduzidos para atestar essa hipótese.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Foram observadas as seguintes limitações: não foram mencionados possíveis efeitos adversos; os autores não discutem possíveis lições aprendidas com este caso. Além disso, é digno de nota que vários medicamentos foram oferecidos e que é difícil atribuir a melhora do quadro clínico da paciente somente à infusão intravenosa de vitamina C, como sugerem os autores.

CORTICOSTEROIDES

RELATO DE CASOS \ *JAPÃO*

Trata-se de um relato de casos de sete pacientes ventilados mecanicamente com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) causada por COVID-19 confirmada por RT-PCR, que receberam tratamento precoce com corticosteroides sistêmicos de alta dose em curto período de tempo, para evitar a superprodução de citocinas. Dos sete pacientes, quatro eram do sexo masculino e a idade mediana foi de 69 anos (variação: 41–77). As comorbidades incluíam asma, fibrilação atrial crônica, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Eles foram intubados em sete dias após a admissão, quando o status respiratório piorou rapidamente. O tempo médio entre o início da febre e a intubação foi de 11 dias. Foram administrados 1000 ou 500 mg/dia por três dias de metilprednisolona por via intravenosa, seguidos de 1 mg/kg/dia, seguida de diminuição da dose para 10, 20 ou 30 mg/dia de prednisolona por via oral, terminando em 10 mg. A duração mediana da administração total de corticosteroides foi de 13 dias. A mediana da relação PaO_2/FiO_2 antes da intubação foi de 117, a mediana da relação PaO_2/FiO_2 após a administração de corticosteroide foi de 142 e a fração mediana do oxigênio inspirado (FiO_2) às 24 horas após a intubação foi de 0,4. Após a terapia com corticosteroides, a febre e a demanda de oxigênio diminuíram. Os níveis médios de proteína C reativa antes e após o tratamento foram de 12,3 e 1,7 mg/dL, respectivamente. Todos os pacientes foram extubados com sucesso sem reintubação e receberam alta do hospital. O tempo médio de ventilação mecânica foi de cinco dias (variação: 2–7). Não foram usadas outras terapias além de antibióticos como piperacilina/tazobactam + azitromicina ou levofloxacina por sete dias e corticosteroides sistêmicos para COVID-19. A profilaxia do tromboembolismo venoso foi administrada a todos os pacientes por injeção subcutânea de heparina não fracionada. Não foram observadas infecções secundárias relacionadas ao uso de corticosteroide. Os efeitos colaterais incluíram hiperglicemia em cinco pacientes e delírio em dois pacientes. Os autores concluem que os achados sugerem que o tratamento com corticosteroides em altas doses e a curto prazo no início da insuficiência respiratória pode fornecer um bom prognóstico para pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 sem efeitos colaterais críticos dos corticosteroides. Estudos adicionais com tamanho amostral maior são necessários para esclarecer o efeito do tratamento com corticosteroides na COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram parcialmente descritas e o histórico dos pacientes não foi apresentado em uma linha do tempo.

INFLIXIMABE

SÉRIE DE CASOS \ ALEMANHA

Trata-se de uma série de casos retrospectiva sobre o possível impacto do tratamento com infliximabe (IFX) em pacientes críticos com COVID-19 confirmada, em comparação com um grupo contemporâneo de COVID-19 recebendo apenas terapia de suporte. Sete pacientes (47–70 anos; uma mulher) foram tratados com uma única infusão de IFX (5 mg/kg de peso corporal) entre 0 e 3 dias após a admissão. Um dos seis não apresentava condições médicas preexistentes, além da obesidade, presente em todos os casos. Em todos os pacientes tratados com IFX, foi observada uma diminuição rápida e pelo menos temporária de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e outros marcadores inflamatórios (PCR, DHL), além de melhora clínica em seis dos sete pacientes. A contagem de linfócitos (disponível em seis dos sete pacientes) antes da infusão de IFX estava inicialmente abaixo de 1 Gpt/l e aumentou em cinco pacientes após o IFX. Os 17 pacientes do grupo controle mostraram mortalidade geral de 35% em situação semelhante de hospitalização, juntamente com inflamação sistêmica prolongada. Uma morte ocorreu entre os sete pacientes submetidos à terapia com IFX. Este paciente demonstrou atividade procoagulante grave com episódios recorrentes de eventos tromboembólicos fulminantes na circulação pulmonar e aumento exorbitante dos níveis de ferritina (70.694 µg/l) como marcador de hiperinflamação progressiva antes do IFX. Os autores concluem que o tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo não controlado impedem declarações definitivas. No entanto, essa experiência inicial foi promissora e os resultados justificam a avaliação do uso de anti-TNF em estudos controlados e randomizados.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o estudo não atendeu a nenhum dos 10 critérios. A limitações foram: não há critérios claramente definidos para inclusão dos casos; não é possível saber se o método utilizado para detecção de COVID-19 foi igual para os dois grupos; não é possível saber se a inclusão foi consecutiva e completa; a demografia dos participantes foi parcialmente descrita, assim como o acompanhamento dos incluídos; e, por fim, não realizou análise estatística, apenas apresentou os dados dos grupos de maneira descritiva. Em relação ao tipo de artigo, trata-se de um relato de caso publicado sob a forma de uma Carta ao Editor, o que pode explicar a ausência de informações importantes no texto.

ALEMTUZUMABE

RELATO DE CASOS \ ESPANHA

Trata-se de um relato de dois casos de pacientes com esclerose múltipla (EM) tratados com alemtuzumabe que tiveram COVID-19. Caso 1: Homem de 43 anos, sem comorbidades e diagnóstico de esclerose múltipla em remissão. Ele estava livre da atividade da doença, mas manteve uma linfopenia persistente (550 células/µL) após 11 meses da última infusão de alemtuzumabe. Cinco dias após o desenvolvimento de febre baixa, tosse e mialgias, o paciente foi positivo para SARS-Cov-2

(PCR). Primeiro, o paracetamol e o isolamento doméstico foram recomendados. No entanto, uma semana depois, ele foi internado por sentir falta de ar. A radiografia de tórax e a gasometria foram normais. A contagem total de linfócitos caiu para 200 células/µL. Recebeu alta hospitalar com 10 dias de tratamento com hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e amoxicilina. Cinco semanas após o início dos sintomas, ele estava totalmente recuperado com teste IgG positivo e PCR negativo para SARS-CoV-2. Caso 2: Mulher de 30 anos, sem comorbidades. Ela foi diagnosticada com EM em remissão após uma primeira recaída incapacitante. Um ano após o início do alemtuzumab, ela estava livre de recaídas e estável, mas a EM ainda estava ativa na ressonância magnética cerebral. Ela continuou recebendo o alemtuzumabe pelo segundo ano mais metilprednisolona IV 1 g por dia durante 3 dias. Uma semana depois, ela apresentou febre alta e tosse. A radiografia de tórax era normal, teve uma contagem de linfócitos de 0 células/µL e foi positiva para SARS-CoV-2 (PCR). Ela não apresentava insuficiência respiratória e recebeu alta com hidroxicloroquina. Aciclovir e trimetoprim-sulfametoxazol foram mantidos como profilaxia. Em seguida, apresentou dispneia e febre persistente. Uma nova radiografia de tórax mostrou infiltrados bilaterais nos pulmões e a contagem de linfócitos aumentou para 160 células/µL. Foi hospitalizada para observação e antibióticos foram adicionados para evitar a superinfecção bacteriana. Felizmente, ela não precisou de oxigênio suplementar e recebeu alta três dias depois, com melhora significativa. Um mês depois, ela também estava totalmente recuperada em casa. Em seu último acompanhamento, a PCR foi negativa e ela testou positivo para IgG anti-SARS-Cov2. Os autores consideram que um certo grau de imunossupressão pode ser protetor, porque a síndrome respiratória aguda grave (SARS) está relacionada a uma resposta imune desregulada. Portanto, em pacientes selecionados, deve-se considerar tratamentos modificadores do curso da doença como alemtuzumabe continuamente, conforme planejado para cada paciente.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 04 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas, as posologias dos tratamentos indicados não foram descritas, não há relato de eventos adversos e, por fim, os não é possível considerar algum efeito do alemtuzumabe sobre a COVID-19, pois, além do tipo de estudo com tamanho amostral muito pequeno, os pacientes também fizeram uso de outras terapias que ainda são experimentais para COVID-19.

TOCILIZUMABE E IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

RELATO DE CASOS \ *JAPÃO*

O artigo reporta dois casos de pacientes com doença renal em estágio final que adquiriram pneumonia severa por COVID-19, e que foram tratados com Tocilizumab (TCZ) e com imunoglobulina intravenosa (IGIV). O primeiro paciente, sexo masculino, 62 anos de idade, com doença do rim diabético, apresentou-se no hospital reportando 4 dias de tosse, febre e cansaço. À admissão, o exame clínico mostrou temperatura de 37,7 °C, saturação de oxigênio de 98%, e infiltrados pulmonares bilaterais. Além disso, testes laboratoriais demonstraram aumento dos níveis de creatinina, ureia, ferritina, proteína C-reativa, e redução do número de linfócitos. O diagnóstico para COVID-19 foi confirmado

através do exame de PCR. Inicialmente, o paciente foi tratado com ceftriaxona, azitromicina, peramivir e favipiravir (posologia não descrita), apresentando piora do quadro de pneumonia no terceiro dia de tratamento. Dado o seu estado hiperinflamatório com aumento dos níveis de IL-6 (47.8 pg/mL), ao paciente foi administrado 8 mg/kg de TCZ e 2.500 mg de IGIV, ambos por duas vezes. No sexto dia de internação, o indivíduo precisou ser intubado, apresentando melhora gradual a partir do sexto dia de tratamento na UTI, apresentando redução dos níveis de proteína C-reativa, e melhora da razão PaO_2/FiO_2, sendo desentubado no dia 12 de internação na UTI. O segundo caso é de uma paciente de 68 anos de idade, também com doença do rim diabético, a qual se apresentou na emergência hospitalar com febre (38,6 °C), saturação de oxigênio de 96%, tosse, e diarreia. Os exames laboratoriais revelaram características semelhantes ao primeiro caso, e também foi diagnosticada com COVID-19 pelo exame de PCR. A paciente foi tratada imediatamente com azitromicina, meropenem e peramivir (posologia não descrita), apresentando piora do quadro após 3 dias de tratamento. No dia 4 de internação, foi intubada e passou a ser tratada na UTI. Desta forma, fora adicionado ao tratamento 8 mg/kg de TCZ e 2.500 mg de IGIV e observou-se melhora progressiva do quadro de pneumonia, sendo a paciente desentubada e retirada da UTI no dia 9. Concluindo, os autores mencionam que a recuperação pode ter se dado devido ao uso do TCZ na fase inicial da doença.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 8 critérios foram contemplados. Os pontos negativos encontrados no artigo foram: os dados demográficos dos pacientes estão incompletos, somente sexo, idade e doença prévia foram reportados; os autores não descreveram a posologia dos antivirais e antibióticos utilizados no tratamento de ambos pacientes; a condição clínica dos pacientes após a intervenção não ficou totalmente esclarecida; efeitos adversos à terapia não foram mencionados.

N-ACETILCISTEÍNA

RELATO DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores relatam o caso de um paciente com deficiência de glicose-6-fosfato (G6PD), o qual se beneficiou da administração intravenosa de N-acetilcisteína (NAC), a fim de reverter a hemólise provocada pelo tratamento com Hidroxicloroquina. Paciente, sexo masculino, 44 anos de idade, apresentou-se na emergência hospitalar com tosse, febre e dificuldade em respirar há 5 dias. Na admissão, o exame clínico do indivíduo demonstrou febre (39,5 °C), saturação de oxigênio de 85%, frequência respiratória de 25 respirações por minuto. Além disso, os exames laboratoriais revelaram aumento dos níveis de proteína C-reativa, ferritina, e da razão neutrofilos/linfócitos. Fora iniciado tratamento com hidroxicloroquina 400 mg, em uma única dose, havendo piora do quadro respiratório e necessitando de intubação no terceiro dia de internação. Apesar das condições de intubação e ventilação máxima, o estado respiratório do paciente continuou a deteriorar-se, exigindo oxigenador de membrana extracorpórea venoso-venosa, a partir do segundo dia de internação na UTI. Após 8 dias de internação, o nível de hemoglobina caiu (7,9 g/dL) e a bilirrubina direta (6,0 mg/dL) e total (9,0 mg/dL) aumentaram dramaticamente. Além disso, as transaminases hepáticas atingiram

o pico de 263 U/L (ALT) e 338 U/L (AST). A partir do quadro de hemólise identificado, fora iniciado tratamento com NAC, IV, dividida em 3 doses a cada 24 horas. A partir disso, os níveis de hemólise e as transaminases hepáticas apresentaram melhora, e a NAC fora descontinuada. Entretanto, após isso, os níveis de hemólise voltaram a aumentar, sendo necessário o retorno da terapia intravenosa com a NAC, 600 mg, 12/12 h, por mais uma semana. Após 21 dias de internação, o paciente apresentou melhora do quadro respiratório, e recebendo alta após 42 dias. Baseado no sucesso terapêutico da NAC para este caso, os pesquisadores administraram-na em mais 9 pacientes com COVID-19 e sem deficiência de glicose-6-fosfato (G6PD). Dos 9 indivíduos, 8 deles necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea venoso-venosa. Posteriormente, uma melhora do quadro inflamatório foi observada em 6 pacientes, após a descontinuação da NAC (posologia não mencionada). Nos outros três pacientes, a NAC IV foi associada à diminuição da proteína C-reativa e da ferritina sem aumento de rebote após a descontinuação. Os dados desses 9 pacientes não foram apresentados no texto do artigo. Concluindo, os autores relatam que a NAC pode possuir efeitos benéficos na redução da inflamação em pacientes infectados com COVID 19, necessitando de estudos prospectivos que avaliem melhor esse efeito sobre indivíduos infectados.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3 de 8 critérios foram contemplados. As limitações encontradas no artigo foram: os dados demográficos dos pacientes estão incompletos, e não foram descritos de forma clara; os autores não descreveram a história clínica do passado dos pacientes; o uso de outros medicamentos, exceto a hidroxicloroquina e a NAC, não foram mencionados; a condição clínica dos pacientes após a intervenção não fora reportada; e os efeitos adversos à terapia com NAC não foram mencionados.

REMDESIVIR

ARTIGO DE REVISÃO \ *KUWAIT*

Trata-se de um artigo de revisão que analisou as evidências científicas disponíveis sobre o fármaco antiviral remdesivir (RDV), utilizado no tratamento de pacientes com COVID-19. Por meio de buscas em bases de dados como Pubmed e Pubchem, e sites da OMS e CNN, os autores selecionaram mais de 100 referências sobre o RDV. São apresentadas informações sobre as características químicas da molécula, seu mecanismo de ação como fármaco análogo de nucleotídeo que bloqueia a síntese de RNA viral, dados farmacológicos básicos do RDV, seus efeitos adversos em pacientes e informações sobre a quantificação analítica do RDV em amostras biológicas. Os autores discutem ainda estudos referentes ao uso clínico do remdesivir em diversas infecções por vírus de RNA- como Ebola, infecção pelo vírus Nipah e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Por fim, apresentam dados mais recentes e detalhados sobre o uso clínico do RDV no tratamento da COVID-19, que mostram os esforços intensos de pesquisadores para desenvolver uma cura para essa nova doença. Citam o estudo de Grein *et al.* (N. Engl. J. Med. 2020) onde o RDV foi administrado por 10 dias (200 mg por via intravenosa no dia 1 e 100 mg por dia no dia 2–10) a 53 pacientes. Neste estudo, 25 pacientes(47%) foram tratados com sucesso e 7 (13%) morreram; a melhora clínica foi observada em 36 dos 53

pacientes tratados com RDV (68%). Mencionam ainda o estudo de Wang *et al.* (Lancet, 2020), um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, com uma participação de 237 pacientes hospitalizados, que constatou que não houve benefícios clínicos estatisticamente significativos associados ao uso do RDV. No entanto, o tempo de melhora clínica dos pacientes foi menor durante o uso do medicamento antiviral, em comparação com aqueles que receberam placebo. Por fim, mencionam o estudo publicado em abril de 2020, do pesquisador Andre Kalil, da Universidade de Nebraska, que mostrou que o tempo de recuperação foi reduzido em 31% para os pacientes que receberam RDV em comparação ao grupo placebo. Além disso, a taxa de mortalidade foi de 8,0% no grupo que recebeu RDV, comparada aos 11% no grupo que recebeu placebo. Os autores concluem que o remdesivir representa uma das alternativas mais promissoras para a terapia da COVID-19. No entanto, alertam que o entendimento atual desta doença e as possíveis formas de lidar com ela requerem investigações adicionais.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica do artigo de revisão. Em leitura crítica, observou-se que os autores apresentaram uma vasta revisão da literatura em relação ao fármaco remdesivir, suas propriedades químicas e bases farmacológicas. Contudo, não há informações sobre as estratégias de busca utilizadas para selecionar as referências incluídas nesta revisão. Em relação ao uso do remdesivir no tratamento da COVID-19, foi observado que os estudos com resultados conclusivos sobre a eficácia deste fármaco no tratamento da COVID-19 ainda são escassos. Dessa forma, assim como alertado pelos próprios autores, estudos adicionais, muitos deles em andamento, poderão confirmar a eficácia e segurança deste medicamento no tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Caminatia M, Furcib F, Senna G, *et al.* **BCG vaccination and COVID-19: Much ado about nothing?** Medical Hypotheses 144 (2020) 110109. Doi: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110109
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 27 July 2020.** Disponível: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso: 28/07/2020.
3. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, *et al.* **Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review.** Pulmonology [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720301537
4. DEL POZO JSG, GALINDO MF, NAVA E, JORDÁN J. **A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 7475-7484. Doi: 10.26355/eurrev_202007_21916
5. De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L, *et al.* **The Effects of ARBs, ACEis, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents.** J Am Med Dir Assoc [Internet]. 2020/06/15. 2020 Jul;21(7):909-914.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674818
6. Olender SA, Perez KK, Go AS, *et al.* **Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care.** Clin Infect Dis. 2020 24 de julho; ciaa1041. Doi: 10.1093/cid/ciaa1041
7. Song T , Yuan S, Yuan Y, *et al.* **Ribavirin Therapy For Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study, International Journal of Antimicrobial Agents (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106114**
8. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, Shah DP, Kuderer NM, Hsu C-H, *et al.* **Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study.** Cancer Discov. 2020 Jul 22;CD-20-0941. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941.
9. Schneeweiss MC, Leonard S, *et al.* **Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitor use in patients with COVID-19 infection and prevention of serious events: a cohort study in commercially insured patients in the US, 2020.** https://doi.org/10.1101/2020.07.22.20159855.
10. Taramasso L, Biagio AD, *et al.* **High doses of hydroxychloroquine do not affect viral clearance in patients with SARS-CoV-2 infection, 2020.** European Journal of Clinical Investigation, doi:10.1111/ECI.13358
11. Cao W, Mai G, Liu Z, Ren H. **An infant with coronavirus disease 2019 in China: A case report.** Medicine (Baltimore). 2020 Jul 17;99(29):e21359. doi: 10.1097/MD.0000000000021359.
12. Waqas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. **Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C.** Am J Case Rep. 2020 Jul 25;21:e925521. doi: 10.12659/AJCR.925521.
13. So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. **High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID -19: a case series.** Respirology Case Reports. 2020;8(6). Disponível em: https://doi.org/10.1002/rcr2.596
14. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. **Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure – a cautionary case series.** Crit Care. 2020; 24 (444). Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13054-020-03158-0

15. Fernández-Díaz E, Gracia-Gil, García-García JG, Palao M, Romero-Sánchez CM, Segura T. **COVID-19 and multiple sclerosis: a description of two cases on alemtuzumab.** Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020; 45. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102402.
16. Abe T, Izumo T, Ueda A *et al.* **Successful treatment of two Japanese ESRD cases with severe COVID-19 pneumonia.** CEN Case Reports. 2020. https://doi.org/10.1007/s13730-020-00512-7
17. Ibrahim H, Perl A, Smith D *et al.* **Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous n-acetylcysteine.** Clinical Imunology. 2020. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108544
18. Al-Tannak N F, Novotny L, Alhunayan A. **Remdesivir—Bringing Hope for COVID-19 Treatment.** Sci. Pharm. 2020, 88, 29; doi:10.3390/scipharm88020029
19. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 81: busca realizada em 28 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04489446/Chile	Vasodilatador	Sildenafil	Placebo	Ainda não recrutando	28/07/2020	Universidad Nacional Andres Bello|Hospital Naval Almirante Nef, Viv±a del Mar, Chile
2	NCT04488575/EUA	Candidato a produto microbiano monoclonal	EDP1815	Placebo	Ainda não recrutando	28/07/2020	Evelo Biosciences, Inc.
3	NCT04489628/EUA	Suplemento de dieta	Vitamin D3	Placebo	Ainda não recrutando	28/07/2020	University Hospitals Cleveland Medical Center|Northwestern University

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972